

Title: Composition for nasal administration**Priority:** GB19920002464 19920205 WO1993GB00228 19930204

Family:	Publication number	Publication date	Application number	Application date
	AT171872 E	19981015	AT19930917408T	19930204
	AU199334580 A1	19930903	AU19930034580	19930204
	AU665806 B2	19960118	AU19930034580	19930204
	CA2127805 AA	19930819	CA19932127805	19930204
	CA2127805 C	20040330	CA19932127805	19930204
	DE69321458 D1	19981112	DE19936021458	19930204
	DE69321458 T2	19990318	DE19936021458T	19930204
	DK0625044 T3	19990621	DK19930917408T	19930204
	EP0625044 A1	19941123	EP19930917408	19930204
	EP0625044 B1	19981007	EP19930917408	19930204
	ES2123660 T3	19990116	ES19930917408T	19930204
	GB2277682 A1	19941109	GB19940013102	19930204
	GB2277682 B2	19951220	GB19940013102	19930204
	GB9202464 A0	19920318	GB19920002464	19920205
	GB9413102 A0	19940831	GB19940013102	19930204
	JP3958352 B2	20070815	JP19930513869	19930204
	JP7503481 T2	19950413	JP19930513869T	19930204
	NO306283 B1	19991018	NO19940002787	19940727
	NO942787 A0	19940727	NO19940002787	19940727
	NO942787 A	19940727	NO19940002787	19940727
	US5629011 A	19970513	US19940256431	19940712
	WO9315737 A1	19930819	WO1993GB00228	19930204

Assignee(s): DANBIOSYST UK LTD ; WEST PHARM SERV DRUG RES LTD ; DANBIOSYST UK (std):**Assignee(s):** DANBIOSYST UK LIMITED ; DANBIOSYST UK LTD NOTTINGHAM GB ; ARCHIMEDES DEVELOPMENT LTD ; WEST PHARMACEUTICAL SERVICES DRUG DELIVERY AND CLI**Inventor(s):** ILLUM LISBETH (std):**Inventor(s):** LISBETH ILLUM ; ILLUM LISBETH THE PARK NOTTINGHAM NG7 1BA GB**Designated states:** AT AU BE CA CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT JP LI LU MC NL NO PT SE US**International class (IPC 8-9):** A61K31/48 A61K31/485 A61K47/36 A61K9/00 A61K9/14 (Advanced/Invention); A61K31/48 A61K31/485 A61K47/36 A61K9/00 A61K9/14 (Core/Invention)**International class (IPC 1-7):** A61K31/485 A61K31/70 A61K47/36 A61K47/38 A61K47/42 A61K9/0 A61K9/14 A61K9/16 A61K9/50**European class:** A61K31/485 A61K9/00M14**US class:** 424/434 424/489 424/499**Cited documents:** WO9102545, WO8203768, DE3602370, AU7547891, US5362498, EP0205282, AU3945793,**Abstract:**

Source: US5629011A PCT No. PCT/GB93/00228 Sec. 371 Date Jul. 12, 1994 Sec. 102(e) Date Jul. 12, 1994 PCT Filed Feb. 4, 1993 PCT Pub. No. WO93/15737 PCT Pub. Date Aug. 19, 1993A composition for nasal administration of polar metabolites of opioid analgesics comprises a polar metabolite of an opioid analgesic and an absorption promoting agent. Preferred metabolites morphine-6-glucuronide and morphine-6-sulphate. A preferred absorption promoting agent is chitosan but other suitable agents include cationic polymers, bioadhesive agents, surface active agents, fatty acids, chelating agents, mucolytic agents, cyclodextrin, microsphere preparations or combinations thereof.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平7-503481

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成7年(1995)4月13日

(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	序内整理番号	F I
A 6 1 K 31/485		9454-4C	
9/14			
47/36	E	7433-4C	
		9455-4C	A 6 1 K 9/14
		9455-4C	U
			L
			審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平5-513869
 (86) (22) 出願日 平成5年(1993)2月4日
 (85) 翻訳文提出日 平成6年(1994)8月2日
 (86) 国際出願番号 PCT/GB93/00228
 (87) 国際公開番号 WO93/15737
 (87) 国際公開日 平成5年(1993)8月19日
 (31) 優先権主張番号 9202464.5
 (32) 優先日 1992年2月5日
 (33) 優先権主張国 イギリス (GB)
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, FI, GB, J P, NO, US

(71) 出願人 ダンバイオシスト ユーケー リミテッド
 イギリス国 NG7 2TN ノッティン
 ガム ハイフィールズ サイエンス パー
 ク アルバート アインシュタイン セン
 ター (番地なし)
 (72) 発明者 イラム, リスベス
 イギリス国 NG7 1BA ノッティン
 ガム ザ パーク ケーヴンデッシュ ク
 レセント ノース 19
 (74) 代理人 弁理士 志賀 正武 (外2名)

(54) 【発明の名称】 オピオイド鎮痛剤の極性代謝物を含有する鼻腔投与用組成物

(57) 【要約】

オピオイド鎮痛剤の極性代謝物の鼻腔投与用組成物は、オピオイド鎮痛剤の極性代謝物と吸収促進剤とからなる。好ましい代謝物は、モルフィン-6-グルクロニドおよびモルフィン-6-サルフェートである。好ましい吸収促進剤は、キトサンであるが、その他に、カチオン性ポリマー、生物付着性剤、表面活性剤、脂肪酸、キレート剤、粘液溶解性剤、シクロデキストリン、または小球体調製、またはそれらの組み合わせが適当である。

1. オピオイド鎮痛剤の極性代謝物と吸収促進剤からなる、鼻腔投与用組成物。
2. 前記代謝物がグルクロニドである、請求項1に記載の組成物。
3. 前記代謝物がサルフェートである、請求項1に記載の組成物。
4. 前記グルクロニドがモルフィン-6-グルクロニドである、請求項2に記載の組成物。
5. 前記サルフェートがモルフィン-6-サルフェートである、請求項3に記載の組成物。
6. 前記吸収促進剤が、カチオン性ポリマー、生物付着性剤、表面活性剤、脂肪酸、キレート剤、粘液溶解性剤、シクロデキストリン、または小球体調製剤、またはそれらの組み合わせである、請求項1ないし5のいずれか一項に記載の組成物。
7. 前記吸収促進剤が、キトサンである、請求項6に記載の組成物。
8. 前記組成物が、吸収促進剤の溶液または分散液からなる、請求項1ないし7のいずれか一項に記載の組成物。
9. 前記組成物が、吸収促進剤としての小球体からなる、請求項1ないし7のいずれか一項に記載の組成物。
10. 実施例に実質的に記載されているような組成物。
11. 請求項1ないし10のいずれか一項に記載の組成物を、鼻腔粘膜に投与することからなる、痛み軽減方法。

Osborne et al (1988) Lancet April 6 p. 828) において議論されている。同様に、モルフィン-6-サルフェートが、鎮痛剤として文献 (文献: Brown et al Supra) に開示されている。しかしながら、注入以外の方法によるこのおよび他のオピオイド鎮痛剤の極性代謝物およびこれらの薬剤の送達における主な問題は、この化合物の高い水溶性である。この物質が粘膜表面を通して、たとえば胃腸から、良好に吸収されるであろうことはありそうにもないことである。グルクロニドが腸から吸収されることは可能であるが、これは、グルクロニドがその領域における微生物フローラ (flora) により製造される大きな腸内の還元状態の作用により、元の化合物に置換された後におこるものであろう。この化合物の極性はまた、これらの化合物が、鼻腔、頬、ちつ、および直腸粘膜などの、通常の粘膜表面をわずかにしか通過しないことを意味する。しかしながら、われわれは、驚くべきことに、このような極性代謝物の鼻腔粘膜を通過しての吸収は、吸収促進剤と組み合わせることにより非常に増加可能であることを見出した。

したがって、本発明は、オピオイド鎮痛剤の極性代謝物と吸収促進剤とからなる、鼻腔投与用組成物を提供する。好ましい代謝物は、グルクロニド、特にモルフィン-6-グルクロニドであるが、他のオピオイド鎮痛剤のグルクロニド、たとえば、コデイン、レボルファン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、ナルブフェン、アブレノルフィン、ナロルフィン、ヒドロコドン、オキシコドンおよびブトルファンも適当である。さらに好ましい代謝物は、サルフェート、特にモルフィン-6-サルフェートであるが、上記したような他のオピオイド鎮痛剤のサルフェートも適当である。

オピオイド鎮痛剤は、モルフィン自体よりもより極性がある種々の化合物に体内で代謝される。これが、ここで使用する代謝物という言葉で表わされるものである。化合物の極性は、緩衝水溶液とオクタノールなどの有機溶媒間の分配係数を測定することにより決定される。モルフィンの分配係数は、緩衝水溶液とオクタノール間の分配係数 (logP) として表わされ、0.70から1.03の範囲である (文献: Hansch C. and Leo A. Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, Wiley, New York, 1979)。モルフィンの極性代謝物はしたがって、モルフィンのそれよりもより低いlogP値を有する。モル

本発明は、鼻腔投与用組成物に関し、特に、オピオイド鎮痛剤の極性代謝物の鼻腔投与用組成物に関する。

オピオイド鎮痛剤は、痛み軽減に有用であり、特にがんの末期段階における患者の痛み軽減に使用されるものである。モルフィンは、広く使用されている薬剤であり、坐剤または経口制御遅延剤としての注入を経由して投与可能である。モルフィンはまた、鼻腔ルートを経由して投与されており、モルフィン噴剤は先世紀に開示されたものである。

アヘン剤の鼻腔内投与は、ラリー (文献: Riley, Can. J. Anaesth. 36, 5491-493 (1989)) により議論されており、彼は、モルフィンがこのルートにより投与可能であることを示唆した人である。このルートによれば、オピオイドに通常伴う副作用が比較的にないが、可能性のある欠点は、鎮痛効果が短く、60分までしか持続しないものである。

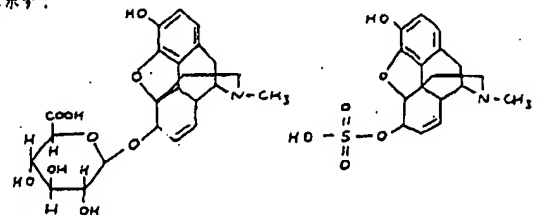
モルフィンの鼻腔投与は、EP 205282において議論されており、ここでは、持続性鎮痛効果が、粘膜に付着するセルロース性誘導体の使用により得られることが開示されている。固体単位投与製剤が記載されている。

WO 8203768は、無毒性鼻腔キャリアとともに少なくとも1つのフェノール性ヒドロキシ基を有するモルフィンまたはその類似体からなる鼻腔薬剤送達システムを開示している。モルフィンのゲル溶液または懸濁液、軟膏が、好ましくは持続性遊離プロダクトにおいて使用されている。

モルフィンを治療に使用すると、便秘および呼吸低下を含む種々の副作用が現われることがよく知られている。近年、モルフィンのある代謝物、すなわちモルフィン-6-グルクロニドおよびモルフィン-6-サルフェートが、元の薬剤よりも致傷活性であり、所望されない副作用をより有害なことが開示されている (文献: Pasternak et al (1987) Life Sciences 41, 2843; Hanna et al. (1991) Brit. J. Anaes. 66, 103; Brown et al (1985) J. Pharm. Sci. 74, 821)。これらはまた、より長い生物学的半減期を有することが可能である。薬剤物質としてモルフィン-6-グルクロニド自身を使用することは、医学および医学文献 (文献:

フィンの主な代謝物は、モルフィン-3-グルクロニド (M3O) およびモルフィン-6-グルクロニド (M6O) である。分子の3位および6位においてエーテルサルフェートの形成も起こる可能性がある。生理的pHにおいてカーボン6のイオン化基を有することによって、モルフィン自体とは異なったモルフィン-6-サルフェートが、マウスの内脳室への投与の結果、モルフィンよりもより強力な鎮痛剤であることが示されている (文献: Brown et al (1985) J. Pharm. Sci. 74 821)。モルフィン-6-サルフェートおよびその3-O-アセチル誘導体の多くが、皮下注入により投与される場合、ラットにおける強力な抗傷害受容活性を示す (文献: Houdi, et al (1992) Pharm. Res. 9 S-103)。

モルフィン-6-グルクロニドおよびモルフィン-6-サルフェートの構造を以下に示す:



モルフィン-6-グルクロニド

モルフィン-6-サルフェート

吸収促進剤は、10%よりも多い、好ましくは30%よりも多い吸収効率で、プラズマにおける代謝物の治療性レベルを提供するものであるべきである。吸収性は、バイオアベイラビリティに換算して測定され、このバイオアベイラビリティは、パーセントで表わされ、鼻腔内投与後の血液中に現われる代謝物の量の、静脈内投与後の血液中に現われる代謝物の量に対する比率として決定される。

達成された代謝物の治療性レベルは、鎮痛効果用オピオイド鎮痛剤に必要なとされるレベルと、少なくとも等しい効力である、プラズマ濃度であるべきである。モルフィンの場合には、プラズマにおける通常の治療性レベルは、1-500 ng/ml、より典型的には、20-100 ng/mlである。データとしてはたとえば、モルフィン-6-グルクロニドおよびモルフィン-6-サルフェートが、モルフィ

、つまり何倍もの活性を有することが可能であることが示されている。したがって、モルフィン-6-グルクロニドおよびモルフィン-6-サルフェートの必要な治療レベルは、モルフィンのそれと同じ範囲である可能性があり、またはより低い可能性があり、必要な濃度を決定するであろう潜在能力があるものである。この分野に関してはさらなる研究が必要となるが、モルフィン-6-グルクロニドおよびモルフィン-6-サルフェートレベルは、同じ痛み軽減効果を与えるモルフィンのそれよりも、2倍少ないものと予想される。

本発明の組成物は、種々の場合の痛み軽減に使用可能であるが、特に、末期ガン患者における慢性的な痛み、たとえば、歯科手術後および他の術後の痛みなどの急性的な痛みを軽減するのに使用可能である。

吸収促進剤は、好ましくはカチオン性ポリマー、生物付着剤、表面活性剤、脂肪醇、キレート剤、粘着溶解性剤、シクロデキストリンまたはその組み合わせ、または小球体調製であり、水性媒体において溶液として、水性媒体において懸濁液として、粉末としてまたは小球体として組成物に存在可能である。

キトサン、カチオン性ポリマーが、好ましい吸収促進剤である。キトサンは、脱アセチル化されたキチンであり、またはポリ-N-アセチル-D-グルコサミンである。これは、プロタン ラボラトリーズ インコーポレーション、レッドモンド、ワシントン 98052、米国から入手可能であり、グレードによっては、pH6.0まで、水に溶解可能である。非水溶性キトサン (Sea Cure) の1%溶液は、水中でスラリー (たとえば2g/100ml) を形成し、有機酸 (たとえば2%酢酸100ml) の等容量を加えて、1時間激しく攪拌することにより、調製可能である。水溶性キトサン (Sea Cure+) は、有機または無機酸の存在なしで溶解可能である。キトサンもまた、キトサン小球体として使用可能である。

キトサンは以前は、タンパク様の材料を沈殿させるために、外科手術の縫合を形成するために、および免疫刺激剤として使用されてきた。さらにこれは以前は、水和圧縮マトリックスからゆっくり浸食するプロセスにより、薬剤の持続性遊離用 (文献: Nagai et al., Pres. Jt. US-Jpn. Semin. Adv. Chitin, Chitosan, Relat. Enzymes, 21-39, Zikakis J. P. (ed), Academic Press, Orlando (1984))、または、少ししか溶解しない薬剤の溶解性を改善するため (

ン、コラーゲン、デキストランおよびデキストラン誘導体、ポリビニルアルコール、ポリラクチド-コ-グリコリド、ヒアルロン酸およびその誘導体、たとえばベンジルおよびエチルエステル類、ゲルランガムおよびその誘導体、たとえばベンジルおよびエチルエステル類、およびベクタンおよびその誘導体、たとえばベンジルおよびエチルエステル類が挙げられる。'誘導体'として表わされるものは、特に、たとえばイオン基を含有するため、官能性または官能性を持たない元の化合物のエステル類およびエーテル類を意味する。

適当な炭粉誘導体としては、ヒドロキシエチル炭粉、ヒドロキシプロピル炭粉、カルボキシメチル炭粉、カチオン性炭粉、アセチル化炭粉、ホスホリル化炭粉、炭粉のコハク酸誘導体およびグラフト化炭粉が挙げられる。このような炭粉誘導体は、良く知られているものであり、従来技術に記載されている (たとえば、文献: Modified Starches: Properties and Uses, O. B. Wurzburg, CRC Press Boca Raton (1986))。

適当なデキストラン誘導体としては、ジエチルアミノエチル-デキストラン (DEAE-デキストラン)、デキストラン サルフェート、デキストラン メチルベンジルアミド スルホネート、デキストラン メチルベンジルアミド カルボキシレート、カルボキシメチル デキストラン、ジホスホネート デキストラン、デキストラン ヒドラジド、パルミトイルデキストランおよびデキストラン ホスフェートが挙げられる。

これらの小球体の調製は、獨学的な文献に多く記載されている (たとえば、文献: Davis et al., (Eds), 'Microspheres and Drug Therapy', Elsevier Biomedical Press, 1984, 参照、この文献は本願に組み入れられている)。エマルジョンおよび相分離方法の双方が適当である。たとえば、アルブミン小球体は、油中水形乳化法を用いて形成可能であり、ここでは、アルブミンの分数が、均一化技術または攪拌技術によって形成され、必要に応じて適当な表面活性剤を少量添加してもよいものである。小球体のサイズは、攪拌速度または均一化条件に大きく依存する。攪拌は、単なる実験室用スターラーによって、またはマイクロフルイダイザーまたはホモジナイザーなどのより洗練された装置によって、行うことが可能である。乳化技術もまた、ゼラチンの小球体の調製と同様、GB15

Sawyanagi et al. (1983) Chem. Pharm. Bull., 31, 2062-2068) に、経口製剤において使用されてきた。

ジエチルアミノエチル-デキストラン (DEAE-デキストラン) もまた適当であり、エーテル結合によりグルコース基に結合したジエチルアミノエチル基を含有するデキストランのポリカチオン性誘導体である。元のデキストランは、約5000から40X106の平均分子量を有することが可能であるが、典型的には約50000である。

さらに、本発明の組成物において使用可能なカチオン性ポリマーとしては、他のポリカチオン性炭化水素物があげられ、たとえば、キトサンの無機または有機塩、および、キトサンの塩性形態 (特によりプラスにチャージしたもの)、ポリアミジアミン類、GAPQUAT (米国特許番号3910862)、N-(2-ヒドロキシプロピル)-メタクリルアミド、コポリメタクリレート類 (たとえばHMPAのコポリマー)、ポリオキセタン (polyoxethane)、ポリ-p-アミノステチレン、DEAE-アクリルアミド、DEAE-メタクリレート、ポリヒスチジン、ポリオジエチルアミノメチルエチレン (P(TDAE))、ポリビニルピリジン、DEAE-イミン、ポリアミン、プロタミン、ポリ4級化合物類、およびポリリジンなどのポリアミノ酸類などがあげられるが、これらに限定されるものではない。本発明において使用されるポリカチオン性物質は、典型的には、10000以上の分子量を有する。キトサン (またはその塩) は好ましくは、少なくとも400ml/g、より好ましくは少なくとも500、750、または1000ml/gの固相粘度を有する。

溶液におけるカチオン性ポリマーの濃度は、好ましくは0.01から50% W/V、より好ましくは0.1から50%、およびさらに好ましくは0.2から30%である。

使用に適する生物付着剤の中には、生物付着小球体が挙げられる。好ましくは、小球体は、粘着表面と接触するとゲルになる生物適合性材料から調製される。実質的に均一な固体小球体は好ましい。炭粉小球体 (必要ならば交差結合したもの) が、好ましい材料である。小球体を形成するのに使用可能な他の材料としては、炭粉誘導体、炭性炭粉、たとえばアミロデキストリン、ゼラチン、アルブミ

18121およびEP223303に開示されているような炭粉小球体の製造に使用される。タンパク様小球体もまた、単純なまたは複雑なコアセレーションなどのコアセレーション法により、または適当な溶媒または電解質溶液を用いる相分離技術により調製可能である。これらのシステムを調製する方法の詳細は、標準テキスト本に開示されている (たとえば文献: Florence and Allwood, Physicochemical Principles of Pharmacy 2nd Ed, MacMillan Press 1988, Chapter 8 参照)。

たとえば、小球体は以下のように調製された:

乳化を用いた炭粉小球体の調製

10%炭粉ゲルは、5gの炭粉を40mlの水とともに透明ゲルが形成されるまで加熱 (70℃) することにより調製した。冷却後、水を50mlの容量になるまで添加した。20mlの炭粉ゲルを、抗酸化剤および1%v/vスパン80を含有する100mlのダイズ油に添加し、7000rpmで3分間均一化した。このエマルジョンを、100mlの熱い (80℃) ダイズ油BP (抗酸化剤含有) に添加し、115℃まで15分かけて加熱しながら1500rpmで攪拌した。このエマルジョンを115℃で15分間攪拌したのち、急冷した。100mlのアセトンを添加し、小球体を4500rpmで15分間遠心分離した。これらを次いでアセトンで洗浄して、空気乾燥した。小球体は、所望のサイズ範囲 (たとえば1-10マイクロメートル) に、適当なふるいによって分離可能である。

溶液抽出によるヒアルロン酸エステル小球体の調製

エマルジョンを、0.5%アラセル (Arlacel) Aを含有する白軟油と、ジメチルスルホキシド中における、ポリマー、たとえばベンジル ヒアルロン酸エステル (Hyaff-11) の6%w/v溶液と混合することにより形成した。内相を外油相 (各々の比率は1:16v/v) に10分間連続攪拌しながら添加した。(1000rpm)。酢酸エチル、抽出溶媒を次いでこのエマルジョンに、2:1v/vの比率で添加した。抽出は、微小球体が形成されるまで700rpmの攪拌速度で15分間行われた。小球体懸濁液をろ過し、よくn-ヘキサンで洗浄して、乾燥した。薬剤は、最初のポリマー溶液に添加することにより、小球体に取り込まれる。

得られた小球体のサイズは、2-10マイクロメートルであった。

1) 乳化技術と熱安定化を用いたアルブミン小球体の調製

100 mlのダイズ油を、10%アルブミン溶液、1 mlと混合し、6000 rpmで均一化した。エマルジョンを50℃で200 mlのダイズ油に添加し、1500 rpmで攪拌した。エマルジョンを120℃まで加熱し、同温度で20℃で平衡にした。小球体を室温まで冷却し、石油エーテルで洗浄後、エタノールおよびアセトンで洗浄した。これらは次いでろ過され、乾燥された。1-10マイクロメートルの小球体が得られた。

コアセルベーション技術を用いたアルブミン小球体の調製

10 mlの2.5% HSA溶液 (pH: 5) を、PEGの30%溶液を添加 (2.5 ml) しながら、相分離が始まるまで攪拌 (500 rpm) した。このシステムは、アルブミン溶液が、ゆっくりこの混合物を90℃まで加熱して同温度で30分間保持することにより、固体化する前に、15分間攪拌された。熱安定性のかわりに、グルタルアルデヒドをアルブミンを交差結合するために使用可能であるが、この後者の方法は、粒子を、熱安定性において見られるものよりも、より大きく集合させるようである。

小球体を次いで、ろ過することにより単離し、フリーズドライした。

500 rpmの速度で攪拌すると、平均粒子径が4.3マイクロメートル±6マイクロメートルの粒子が製造された。

コアセルベーション技術を用いる溶解可能なポテト澱粉小球体の調製

15 mlの5%澱粉溶液 (pH: 7) を、70℃の一定温度に保ち、PEGの30%溶液を添加 (7 ml) しながら、相分離が始まるまで攪拌 (500 rpm) した。このシステムは、一定攪拌しながら氷冷する前にさらに15分間攪拌された。小球体を次いで、ろ過することにより単離し、フリーズドライした。

500 rpmの速度で攪拌すると、平均粒子径が3.3マイクロメートル±1.0マイクロメートルの粒子が製造された。

コアセルベーション技術を用いたゼラチン小球体の調製

30 mlの10%ウシのゼラチン (pH=8.5) を50℃の一定温度に保持し、コアセルベーション領域に達するまで、30%PEG溶液を添加 (20 ml) しながら攪拌 (500 rpm) した。このステップを制御するために、比濁計が使用可能

めに、ふるいにかけることが可能である。他の粒子径分離技術 (エア-エルトリエーション) も使用可能である。最終的に得られた小球体を、化学交差結合または熱処理により安定化可能である。澱粉小球体とともに使用される適当な交差結合剤としては、エピクロロヒドリン、塩化テレフタロイルおよびトリメタリン酸ナトリウムが挙げられる。アルブミン小球体とともに使用される適当な薬剤としては、ホルムアルデヒドおよびグルタルアルデヒドなどのアルデヒド、酸化デキストラン (デキストラノックス) および2, 3-ブタンジオールが挙げられ、後者もまた、ゼラチン小球体とともに使用可能である。N, N, N1, N1-テトラメチルエチレンジアミンなどの薬剤が、デキストラン小球体とともに使用可能である。モルフィン代謝物は、その調製中、小球体に組み入れる、または調製後のシステム内/上に吸収させることが可能である。このシステムの効率、小球体マトリックスの物理特性、たとえば、交差結合の程度によって制御可能である。

さらなる優位性としては、粒子は、小球体システムに行われた変性を通して、種々の制御された遊離特性を有することが可能である。たとえば、交差結合度を制御することにより、または投与された薬の拡散特性を変える賦形剤をくみいれることにより、または水環境下、イオン化可能な代謝物イオン交換に基づいたメカニズムを使用することにより、粒子の遊離特性を制御可能である。たとえば、DEAE-デキストランおよびキトサンは、ポジティブチャージされ、ネガティブチャージされた代謝物とイオン交換相互作用に使用可能である。小球体により運ぶことの可能な薬剤の量は、ローディング キャパシティ (loading capacity) といわれるものであり、これは、薬剤分子の物理化学特性により決定され、特にその粒子径および粒子マトリックスとの親和性により決定される。

小球体製造プロセス中に、投与された薬剤が小球体に組み入れられると、より高いローディング キャパシティが予測される。生物付着性であり、制御された遊離特性を有するものである。同じ粒子径のマイクロカプセル、または、同様の吸収促進効果を提供するマイクロカプセルもまた、吸収促進剤としての同様の利益を提供するものである。これらのマイクロカプセルは、種々の方法によって製造可能である。カプセルの表面は、それ自身に付着可能であり、または当業者に公知のコアティング方法により安定化可能である。これらのコアティング材料は

である。この混合物を、一定攪拌しながら水で冷却した。小球体が、ろ過によって単離され、フリーズドライされた。

500 rpmの攪拌速度によれば、60マイクロメートル±10マイクロメートルの平均粒径の粒子が得られた。

エマルジョン技術を用いるアルブミン小球体の調製

100 mlのオリーブ油を、0.5-2 mlの2.5% HSA溶液と混合し、500-1000 rpmで15分間攪拌して、w/oエマルジョンを形成した。アルブミン液滴の固体化は、0.1-0.4 mlの2.5%グルタルアルデヒドを添加して、これをアルブミンと15分間反応させることにより、またはこのシステムを90℃で30分間加熱することによるいずれかによって、行うことが可能である。いずれの場合も、小球体は、ろ過により単離され、洗浄およびフリーズドライされる。

700 rpmの攪拌速度によれば、5.3マイクロメートル±1.1マイクロメートルの平均粒径の粒子が得られた。

エマルジョン技術を用いるゼラチン小球体の調製

100 mlのオリーブ油 (70℃) を、10 mlの5-10%ゼラチン溶液と混合し、この混合物を、70℃の一定温度を保持しながら、500-1500 rpmで攪拌し、エマルジョンを15分間攪拌して、次いで一定攪拌しながら水で冷却した。小球体は、ろ過により単離され、洗浄およびフリーズドライされた。

10%ゼラチンの濃度で、1000 rpm攪拌速度によれば、70マイクロメートル±8マイクロメートルの平均粒径の粒子が得られた。

キトサン小球体の調製

キトサン小球体が、エマルジョン技術によって以下のように調製された:

キトサン、たとえばグルタメート塩 (70%の脱アセチル化度) を、水に溶解して、5%w/vの濃度にした。100 mlのダイズ油を、10 mlの5%キトサン溶液と混合し、油中水形エマルジョンを形成した。この小球体を、15分間連続攪拌しながら、2.5%w/vグルタルアルデヒド溶液を0.1 ml滴下することによって安定化した。小球体は、遠心分離され、洗浄およびフリーズドライされた。小球体の粒子径は、10-90マイクロメートルであった。

得られた小球体を、必要に応じて、所望の粒子径範囲の小球体に分離するた

好ましくは、ポリカルボフィル、カルボボール、DEAE-デキストラン、アルギネート、またはキトサンなどの生物付着性ポリマーである。微晶性セルロース、デキストランおよびポリカルボフィルなどの、他の生物付着性粉末材料も使用可能である。

適当な表面活性剤としては、デオキシコリン酸ナトリウムおよびコリルサルコシン (コリン酸のサルコシン [N-メチルグリシン] との合成N-アシル共役体) などの胆汁塩、および、誘導体、たとえばタウロジヒドロフジジン酸ナトリウム、非イオン性表面活性剤、たとえばラウレス-9 (ポリオキシエチレン-9 ラウリンエーテル)、ホスホリビドおよびリソホスファチジル化合物; たとえば、リソホスファチジン酸、リソホスファチジルセリン、リソホスファチジルグリセロール、リソホスファチジルコリン、リソホスファチジル-エタノールアミン、リソレシチンなどが挙げられる。水に溶解可能な他のホスホリビド化合物は、たとえば短鎖ホスファチジルグリセロールおよびホスファチジルコリンなど、同様の効果を示すことが予想される。適当な濃度は、0.02から10%である。ホスホリビドおよびリソホスファチドは、好ましい吸収促進材料である。リソホスファチドは、ホスホリビドの加水分解によって製造される。このような材料は表面活性であり、ミセル構造を形成するものである。

即またはダイズレシチンから製造される、リソホスファチジルコリンは、膜透過性を変化させ、たとえば、インシュリン、ヒト成長ホルモンおよびDNA組み替え方法論およびバイオテクノロジーの他のプロダクトを含有する蛋白質およびペプチドの取り込みを増加させるものである。投与後、リソホスファチドは、粘膜の内皮ライニング細胞によって、正常な細胞成分である完全なホスファチドに変換される。(リソレシチン自体もまた、非常に少量で細胞膜に存在する)。このリソホスファチドの完全なホスファチドへの変換の早急かつ効率の良い変換によって、より逆反応を少なくし、刺激性および毒性などの副反応をへらすことになる。

異なるアシル基を有する他のリソホスファチジルコリンと同様、同様の膜活性特性を有するホスファチジン酸、ホスファチジルグリセロールおよびホスファチジルエタノールアミンから生成されたリソ化合物も使用可能である。短いアシ

膜を有する水溶性ホスホリビドもまた、表面活性を有するため、適当である。アシルカルニチン(たとえば、パルミトール-DLカルニチンクロライド)も使用可能である。他の材料としては、アシルカルニチン、アシルグリセロール、非イオン性表面活性剤、脂肪酸、および塩(たとえば文献:Wearly, Crit. Rev. The. Drug Carrier Systems, 8: 331-394 (1991), Table 2参照)、グリシルレチネート(glycylrrhetinates)およびシグマ社のカタログ、1988年、316-321ページに挙げられている生物学的洗剤が挙げられる。また、膜流動性および透過性を変化する薬剤が適当であり、たとえば、エナミン(たとえば、エチルセチルアセテートのフェニルアラニン エナミン)、マロネート(たとえばジエチルエネオキシメチレンマロネート)、サリシレート、胆汁塩およびその類似体およびフジートが挙げられる。適当な濃度は、10%までである。

適当なキレート剤としては、EDTA、EDTAおよびアルゲネートが挙げられる。適当な粘液溶解剤としては、N-アセチルシステインおよびチロキサールなどのチオール含有化合物である。適当なシクロデキストリンの例としては、 α -シクロデキストリン、ジメチル- β -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、および2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンが挙げられる。適当なペプチド阻害剤としては、アクチノニン、アムスタチン、アンチペイン、ベスタチン、クロロアセチル-HO-Leu-Ala-Gly-NH₂、ジプロチニンAおよびB、エペラクトンAおよびB、E-64、ロイペプチン、ペプスタチンA、ホスホラミドン、H-Thr-(tBu)-Phe-Pro-OH、アプロチニン、カルリクレイン、チモスタチン、ペンサミジン、チモトリプシン、トリプシンが挙げられる。適当な濃度は、0.01から5%である。

モルフィン-6-サルフェートとしては、分子を複合し、鼻腔粘膜を通して取り込みやすい、粒子径およびチャージで補足される構造を使用可能なものである。適当な薬剤の例としては、ベタイン、アルキル アルファ ピコリウムプロマイド、アミノ酸、たとえばアルギニンおよびホモアルギニン塩酸塩、ラビル4級アンモニウム塩、たとえば米国特許第4140796号に記載されているようなもの、アニオン性薬剤イオンペアー剤、たとえば、文献:Jonkman and

Hunt, (1983) Pharm Weekblad, Sci. Ed. 341に記載されているもの、N, N, ジアルキルプロピオンアミドが挙げられる。

モルフィン-6-サルフェートおよびモルフィン-6-グルクロニドの双方に使用される好ましい吸収促進剤は、生物付着性小球体、特に澱粉小球体、またはリソホスホリビド、たとえばリソホスファチジルグリセロールである。モルフィン-6-グルクロニドとともに使用されるさらに好ましい材料は、キトサンおよびEDTAなどのキレート剤である。

本発明による組成物は、その形態によって適当な方法で投与可能である。粉末または小球体からなる組成物は、鼻腔吸入装置を用いて投与可能である。これらの例はすでに、鼻腔適用用の商業的に入手される粉末システム用に使われている(たとえば、フィソンス ロムダール システム)。

吸入装置は、乾燥粉末または小球体の細かく分散された層を製造する。吸入装置には、好ましくは実質的に定められた量の組成物を投与する手段が設けられているものである。粉末または小球体は、粉末または小球体用ボトルまたは容器が設けられた吸入装置に直接使用可能である。または、粉末または小球体は、ゼラチンカプセルなどのカプセルに充填されても、また、鼻腔投与用の1回投与の投与装置に充填されてもよい。この吸入装置は、カプセルまたは他の装置を開く手段を有することが好ましい。

水性媒体における分散液または溶液からなる組成物は、投与量計量ポンプまたは投与量計量エアゾールバルブなどの適当な装置を用いるスプレーで投与可能である。ガスまたは液体推進器が使用可能である。他の装置の詳細は、薬剤学的文献に記載されている(たとえば文献: Bell, A. Intranasal Delivery Devices, In Drug Delivery Devices Fundamentals and Applications Tyle P. (ed), Dekker, New York, 1988, Remingtons Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., 1975参照)。

本発明を、以下の実施例と共にさらに例解する。

実施例1

実験詳細

ウルトラファイン ケミカルズ、サルフォード、UKから入手したモルフィ

ン-6-グルクロニドを、プロタン リミテッドから入手した中間粘度グレードのポリカチオン性材料キトサンと、溶液に混合した。モルフィン-6-グルクロニドの投与量は、0.15mg/kgであった。キトサン濃度は0.5%であった。この溶液を、簡単なスプレーポンプ装置を用いてヒツジ鼻孔に投与し、次いで連続血液サンプリングをおこなった。プラズマにおけるモルフィン-6-グルクロニドは、連続血液サンプリングを行い、赤血球を除去して、モルフィン-6-グルクロニド用プラズマサンプルを検定した。対照実験は、グルクロニドのi.v.投与を用いて行われた。

投与

3匹の動物(NF, OF, PFとラベルした)に、モルフィン-6-グルクロニドを0.15mg/kgのペースとして静脈内投与し、他の3匹の動物(IP, JF, KFとラベルした)に、モルフィン-6-グルクロニドを0.15mg/kgで鼻腔投与した。血液サンプル(10ml)が、以下の時間に採取された。

投与前、2、5、10、15、20、30、45、60、90、120、150、180、240、300、360分。

プラズマが、サンプリング後すぐに遠心分離することにより分離され、ウラスマサンプル(約5ml)が分析前に、-80℃で保存しておかれた。

プラズマにおけるモルフィン-6-グルクロニドの検定

モルフィン-6-グルクロニドのプラズマ濃度は、文献: Svensson et al (1982) J. Chromatog. Biomed. Appl. 230, 427の公開されている方法に基づいた改良方法によって決定した。この方法は、プラズマサンプルからモルフィン-6-グルクロニドの固相抽出のち、電気化学検定を用いる高速液体クロマトグラフィー分析をおこなうことを含有する。この方法の量化的限界は、0.5mlプラズマサンプルにおいて1ng/mlであり、この検定は1から1200ng/ml薬剤濃度の範囲においては直線的である。

分析期間中、7点プラズマ標準検定線(1から240ng/ml)が、毎日、日課として行われた。モルフィン-6-グルクロニドのわかっている量を入れたヒツジプラズマからなる質対照サンプルが、前もって調製され、-20℃で保存された。毎日、研究サンプルを用いた分析が行われた。

プラズマ濃度の計算

プラズマ モルフィン-6-グルクロニド濃度が、線形回帰分析により与えられた検定線式からの補間(interpolation)によって計算された。1ng/mlよりも少ないモルフィン-6-グルクロニド プラズマ濃度は、検定の精度と精密性の限界内で量化的不可能であるとみなされた。

薬物濃度計算

4つの製剤投与後の、時間に対する、モルフィン-6-グルクロニドのプラズマ濃度は、最大観察濃度(C_{max})、C_{max}の起こった時間(T_{max})で特徴づけられた。曲線(AUC)下の領域は、線形近似法(linear trapezoidal)方法を用いて0-300分にわたって計算された。静脈内投与用AUC値が、バイオアベイラビリティの計算用0.15mg/kg鼻腔投与量に正規化された。この正規化の妥当性は、0.15mg/kg静脈内投与量までモルフィン-6-グルクロニドの血漿濃度と検定する。クリアランスは、AUCで投与量を割ることにより計算され、分布の容量は消去速度定数でクリアランスを割ることにより計算された。バイオアベイラビリティは、静脈内投与後の正規化平均AUCで、鼻腔投与の平均AUCを割ることにより計算された。

結果

プラズマ濃度時間データ

静脈内および鼻腔投与量から得られたプラズマサンプルにおけるモルフィン-6-グルクロニドのプラズマ濃度が、表1および2にそれぞれ示される。

モルフィンは、プラズマサンプル(1ng/ml検出限界)のいずれからも検出されなかった。

薬物濃度分析

静脈内および鼻腔投与後のプラズマ濃度データから計算された薬物濃度論パラメータが、表3および4に各々示される。

バイオアベイラビリティ

平均鼻腔バイオアベイラビリティは、32.3%(n=3)と計算された。

表 1

静脈内投与後のプラズマ濃度
モルフィン-6-グルクロニド濃度 (ng/ml)
ヒツジNF ヒツジOF ヒツジPF

時間 (分)			
投与前	nd	nd	nd
2	43.8	37.9	49.5
5	40.3	54.7	34.6
10	36.1	47.0	31.8
15	28.6	37.3	28.5
20	23.2	41.7	29.8
30	22.5	32.1	24.3
45	13.4	30.3	20.0
60	12.0	25.0	14.7
90	9.4	17.7	11.6
120	5.6	12.6	8.6
150	3.5	7.3	3.5
180	2.0	3.8	1.9
240	nd	1.8	1.4
300	nd	nd	nd
360	nd	nd	nd

表 2

鼻腔投与後のプラズマ濃度
モルフィン-6-グルクロニド濃度 (ng/ml)
ヒツジNF ヒツジOF ヒツジPF

時間 (分)			
投与前	nd	nd	nd
2	nd	13.3	17.1
5	21.8	50.5	65.3
10	89.1	165.3	109.3
15	121.4	154.8	110.3
20	101.9	122.5	94.9
30	107.2	105.5	80.9
45	108.5	83.6	73.5
60	66.7	64.9	45.7
90	41.1	41.3	29.3
120	21.9	29.2	19.3
150	16.0	25.9	12.7
180	10.2	10.0	6.3
240	2.7	6.9	3.0
300	nd	2.9	nd
360	nd	nd	nd

表 3

ヒツジに静脈内投与した後のモルフィン-6-グルクロニドの

薬物濃度パラメーター

	C _{max} (ng ml ⁻¹)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)	血漿下の領域 (ng min ml ⁻¹)	クリアランス (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	分布の見かけ容積 (lkg ⁻¹)
ヒツジ						
NF	44	2	58	2165	6.9	0.58
OF	55	5	53	3819	3.9	0.30
PF	50	2	42	2560	5.9	0.35
平均	50	2	51	2848	5.6	0.41

表 4

ヒツジに鼻腔投与した後のモルフィン-6-グルクロニドの

薬物濃度パラメーター

	C _{max} (ng ml ⁻¹)	T _{max} (min)	T _{1/2} (min)	血漿下の領域 (ng min ml ⁻¹)	クリアランス (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)	分布の見かけ容積 (lkg ⁻¹)
ヒツジ						
NF	121	15	51	9382	32.9	0.37
OF	165	10	41	10631	37.3	0.31
PF	110	15	42	7581	26.6	0.31
平均	132	13	45	9198	32.3	0.33

* バイオアベイラブル投与量に正した値

寒流例2'

モルフィン-6-グルクロニドの生物付着粉末製剤を、交差結合した澱粉の小球体を用いて調製した。小球体は、上記GB1518121またはEP223302に記載された方法により調製した。小球体の好ましい粒径は1-100マイクロメートルである。

75 mgのモルフィン-6-グルクロニドを30 mlの水に溶解し、微粉小球体、1 gと混合した。プロダクトをフリーズドライすると、自由流れの粉末が製造された。プロダクトにおけるモルフィン代謝物の最終濃度は、微粉小球体mgあたり0.075 mgであった。

この粉末を吸入装置を用いて鼻腔に投与した。投与量は、0.15mgのモルフィン-6-グルクロニドを含有する、体重kgあたり2.0mg小粒体であった。

实例 3

モルフィン-6-サルフェートの生物付着粉末製剤を、交差結合した澱粉の小球体を用いて調製した。小球体は、上記GB1518121またはEP223302に記載された方法により調製した。小球体の好ましい粒径は1-100マイクロメートルである。

75 mgのモルフィン-6-サルフェートを30 mlの水に溶解し、微粉小球体、1 gと混合した。プロダクトをフリーズドライすると、自由流れの粉末が製造された。プロダクトにおけるモルフィン代謝物の最終濃度は、微粉小球体mgあたり0.075 mgであった。

この粉末を吸入装置を用いて鼻腔に投与した。投与量は、0.15mgのモルフィン-6-サルフェートを含有する、体重kgあたり2.0mg小球体であった。

实例 4

実施例2および3に記載された生物付着小球体システムを調製した。ただし、本実施例においては吸収促進剤を添加した。好ましい材料は、リソホスファチジルグリセロール (LPG) である。100 mgのLPGを、モルフィン代謝物と小球体の懸濁液に添加した。フリーズドライされたプロダクトを、実施例1および2に記載されたものと同様の粉末として投与した。モルフィン-6-グルクロニド

またはモルフィン-6-サルフェートおよび促進剤の最終的な量は、小球体の100mg投与量において、それぞれ7.5mgおよび10mgであった。

案例 5

以下の吸収促進剤を添加して、実施例 1 に記載されたものと類似の液体制剤を調製した。

150mgのモルフィン-6-グルクロニドを、キトサン(80%の脱アセチル化、プロタン リミテッド)の中間粘度グレードの0.5%溶液、10mlに溶解した。置換シクロデキストリン材料、シメチル- β -シクロデキストリン(シグマ ケミカル社)を添加して、5%の濃度とした。液体凝固剤は、従来のポンプスプレー装置をもちいて投与された。

实施例 5

ジメチル- β -シクロデキストリンのかわりに、50 mg/mlの同様の濃度の α -シクロデキストリン（シグマ ケミカル社）を用いて、実施例5に記載されたものと類似の液体錠剤を調製した。

表 3 例 2

実施例4に記載されたものと類似の小球体製剤を、吸収促進剤のかわりに、EDTAの形状のキレート剤を使用して調製した。50 mgのEDTAをモルフィン代謝物および小球体の懸濁液に添加した。プロダクトを実施例2と同様にフリーズドライした。モルフィン-6-グルクロニドおよびキレート剤の乾体量は、ヒツジに投与された小球体、100 mg投与量においてそれぞれ、7.5 mgおよび5 mgである。

[illegible]

<p style="font-size: 1.2em; font-weight: bold;">國際調查報告</p>	<p style="font-size: 0.8em;">International Application No. PC1/GB93/00228</p>
<p>Item 1 (Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet))</p>	
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(3)(c) for the following reasons:</p>	
<p>1. <input type="checkbox"/></p>	<p>Claims 1 to 2: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely ALTHOUGH CLAIM 11 IS DIRECTED TO A METHOD OF TREATMENT OF THE HUMAN BODY BY THERAPY (RULE 39.1(I)(V)PCT) THE SEARCH HAS BEEN CARRIED OUT AND BASED UPON THE ALLEGED EFFECTS OF THE COMPOSITIONS.</p>
<p>2. <input type="checkbox"/></p>	<p>Claims 1 to 2: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that a meaningful international search can be carried out, specifically:</p>
<p>3. <input type="checkbox"/></p>	<p>Claims 1 to 2: because they are disallowed claims and are not drafted in accordance with the content and third sentences of Rule 6.4(a).</p>
<p>Item 2 (Observations where entry of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet))</p>	
<p>This international Searching Authority found multiple inventions in the international application, as follows:</p>	
<p>1. <input type="checkbox"/></p>	<p>All of requested additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report covers all requested claims.</p>
<p>2. <input type="checkbox"/></p>	<p>All of requested claims listed by applicant without effort justifying an additional fee, the authority did not permit payment of any additional fee.</p>
<p>3. <input type="checkbox"/></p>	<p>As only some of the requested additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically those 1-3.</p>
<p>4. <input type="checkbox"/></p>	<p>No requested additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims 1 to 2.</p>
<p>Report on Prior Art</p>	
<p><input type="checkbox"/></p>	<p>The additional search fees were accompanied by the applicant's request.</p>
<p><input type="checkbox"/></p>	<p>No present accompanied the payment of additional search fees.</p>

This table lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The numbers are as recorded in the European Patent Office EDP file as the European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 21/04/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-8203768	11-11-82	US-A- 4464178 AU-A- 8524782 CA-A- 1181778 EP-A- 0077393	07-06-84 24-11-82 12-03-85 27-04-83
EP-A-0205282	17-12-86	AU-B- 595801 AU-A- 5828486 CA-A- 1277913 JP-A- 61286321 US-A- 4940587	12-04-90 18-12-86 18-12-90 16-12-86 10-07-90
DE-A-3602370	06-08-87	None	

For more details about this issue, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/93